



TITLE:

順序情報処理を担う海馬一前頭前
野回路(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

石野, 誠也

CITATION:

石野, 誠也. 順序情報処理を担う海馬一前頭前野回路. 京都大学, 2017, 博士(文学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13078>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開

京都大学	博士（文学）	氏名	石野 誠也
論文題目	順序情報処理を担う海馬－前頭前野回路		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>順序は我々の日々の行動を可能にする重要な情報である。しかし順序そのものは物理的な実体として存在するものではなく、脳の情報処理によって形成される情報と考えられる。計画的に行動することや時系列に沿って記憶を想起することが可能であるのは、脳がそれらを順序という情報に従って処理しているからであろう。しかし、脳の働きを実現している神経細胞（ニューロン）の活動がどのように順序情報を処理しているのかという問題は、未解決のままである。</p> <p>この問題を整理するため、まず第1章では、順序情報処理における海馬と前頭前野の重要性について概観した。なぜなら、従来の研究により海馬は時間的・空間的に不連続な事象を関連付ける役割を担うと考えられるからであり、また前頭前野は記憶を利用して将来の行動を立案（プランニング）することに重要な役割を果たすと考えられているからである。実際、目的地までの道順を想起するナビゲーションや、特定の出来事を覚えるエピソード記憶など、順序を構成するための情報処理における海馬の役割は頻繁に指摘されており、また複数の手順による行動のプランニングが必要な行動課題における前頭前野の役割も、多くの研究により示されてきた。一方、前頭前野で表象される目標と、その目標を達成するための行動が誘発される文脈（コンテキスト）は、海馬によって結び付けられ記憶として形成されると考えられてきた。しかし、このような記憶の想起に基づく将来の行動のプランニングを実現する海馬と前頭前野の相互作用については、まだほとんどわかっていない。</p> <p>そこで同じく第1章で、順序情報を処理する役割を担い得る海馬と前頭前野のニューロン活動および両部位の協調的活動について概観した。これまでの研究においても、T字型迷路課題など一度限りの行動選択が要求される課題では、海馬と前頭前野の協調的活動が示されてきた。しかしそれらの行動課題では、両部位の協調的活動が記憶の想起そのものを担うのか、あるいは記憶の想起に基づく行動のプランニングを担うのか、区別することが困難であった。この問題を解決するためには、複数ステップの行動が要求される課題を用いて、記憶の想起や行動のプランニングに関連するニューロン活動が、直後の行動だけでなく、さらにその先の行動とどのように関係するかについて調べる必要がある。そこで本研究は、海馬と前頭前野の協調が記憶の想起に基づく複数ステップの行動のプランニングにどのように関与するのか明らかにすることを目的として実験を行った。</p> <p>第2章では、上記の目的のために開発したラット用の行動課題を提示し、そこでラ</p>			

ットが示した行動の解析結果を報告した。その行動課題は、報酬となる餌を獲得するために複数ステップの行動が要求される手掛かり付系列反応時間（**cued Serial Reaction Time: cSRT**）課題である。この課題では、順次点灯していく3ヵ所の穴（ホール）に次々と鼻先を入れるノーズポーク反応をすることが要求され、ラットが正しいホールへの反応を3回連続して行くと餌が与えられた。さらにニューロン活動を記録し解析するために、各ノーズポーク反応を2秒間持続させた。すなわち、ラットがホールに鼻先を入れたまま2秒間待つように訓練した。重要なことは、最初に点灯するホールの位置によって、その後固定した順序の系列で2番目と3番目のホールが点灯する場合（予測可能系列）と、その後ランダムな順序の系列でホールが点灯する場合（予測不可能系列）の2種類に分けたことであり、それら両方の系列を同じラットに学習させたことである。その結果、予測可能系列では予測的な行動が示され、予測不可能系列では、たとえ1番目に続く点灯ホールが予測可能系列と同じ位置であっても、予測的な行動は示されなかった。これらの結果から、**cSRT**課題においてラットは、予測可能系列では、すでに学習した系列を利用して予測的に行動することがわかり、物理的に同じ刺激に対しても、予測して行動する場合と予測せずに行動する場合を分離できることを示すことができた。

続く第3章では、上記の**cSRT**課題を行っているラットの海馬と前頭前野から電氣的活動を同時に記録し、両部位の協調的活動が課題実行中に見られるかどうか調べた。まず、海馬と前頭前野のノーズポーク反応中の局所電場電位（**Local Field Potential: LFP**）は、シータ帯域（4~10Hz）で位相を協調させることがわかった（シータ位相協調）。そこで、このシータ位相協調がどのような認知機能に関連して生じるのかについてデータを解析し検討した。その結果、予測可能系列と予測不可能系列の間では有意差が見られなかったため、系列の想起そのもの、あるいは予測可能か不可能かという系列条件の弁別に関連する活動ではないと考えられた。しかし、反応中のシータ位相協調の強さとその後の反応時間の関係を調べたところ、予測可能系列の最初の反応中のシータ位相協調の強さは、直後の行動ではなく、さらにその先の行動の反応時間と負の相関を示した。このような相関は、予測不可能系列では見られなかったことから、シータ位相協調が単に運動の速さと関係するものではないこともわかった。また、各部位で現れるシータ波の強さ（パワー）と反応時間との間では負の相関が見られなかったことから、各部位それぞれの活動が重要なのではなく、両部位間の協調的活動が想起に基づく行動のプランニングに関連することが示唆された。加えて、予測可能系列における最初の反応中では、海馬にあるニューロンの発火（スパイク）が前頭前野の**LFP**のシータ波の位相に固定していたことから、両部位間の協調が予測可能系列の想起、あるいは予測可能か不可能かという系列条件の弁別に関与することが示唆された。

第4章では、予測可能系列と予測不可能系列においてノーズポーク反応するホール

が同じ場合、どのようなニューロン活動がそれら予測可能と予測不可能の弁別に寄与するのかについて、さらにデータを詳細に解析して調べた。これまでの研究により、海馬と前頭前野のニューロンが課題中の状況や文脈に応じて発火率を変化させることが知られていることから、特に発火率の変化に着目して解析した。その結果、最初が続く2番目のホールの位置が予測可能系列と予測不可能系列で同じ時でも、海馬と前頭前野のニューロンの発火率は系列間で有意に異なっていた。このことから、予測可能系列と予測不可能系列の弁別は、海馬と前頭前野のニューロンの発火率によって実現される可能性が示された。そして第3章の結果と合わせることで、最初の反応中では、海馬と前頭前野間のシータ位相協調がその後の行動のプランニングに重要な役割を果たし、2番目の反応中では、海馬と前頭前野それぞれの発火率が重要な役割を担うと結論づけることができる。このように行動系列中のタイミングや、系列の予測可能性という条件に応じて、海馬と前頭前野の協調とそれらの部位におけるニューロン活動がダイナミックに変化することで、順序情報が適切に処理されることが明らかになった。

最後に第5章では、海馬－前頭前野回路を中心にした観点から、記憶の想起に基づく行動のプランニングの神経基盤を解明するための今後の研究方略について展望した。特に本研究において協調的活動を示した背側海馬と内側前頭前野は、解剖学的には直接の結合がなく、他の部位を介して相互作用していると考えられることから、順序情報処理を担う神経回路の全体像を、より広範囲な脳部位を含む機能的な神経回路として解明していくことが必要であり、そのための研究方略について考察した。そして、特定の神経回路の活動を光刺激により操作する光遺伝学（オプトジェネティクス）など、神経科学における新しい実験手法を導入した研究方略を提案した。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、「順序」という必ずしも物理的でない高次な情報を処理する脳内メカニズムについて、特に海馬と前頭前野の協調的活動に的を絞り、実験心理学と電気生理学を駆使することで解明しようとした意欲的研究である。

第1章では、順序情報処理に関する膨大な先行研究を深く検討し、明らかにすべき問題と、その解決に必要な研究および仮説を明示する。そして、海馬が時間的・空間的に不連続な事象に関連付ける役割を担うことと、前頭前野が記憶を利用して将来の行動を制御するために必要とされることに着目し、順序情報処理において海馬と前頭前野が重要な働きをしている可能性を導出する。また、順序情報を活用して行動を制御する際、海馬と前頭前野が実際に協調して活動していることを示した研究がまだ無いことも指摘し、順序に基づき行動を制御する新たな行動課題の必要性を説得的に論じる。さらに、その課題を行っている際の海馬と前頭前野それぞれの活動と、それら両部位間の協調的活動について解析する研究を提案する。膨大な先行研究から解明すべき問題と具体的な仮説を導き、必要な研究を明示した論考は見事である。

第2章では、論者が本研究のために開発したラット用の「手掛かり付き系列反応時間課題 (cued Serial Reaction Time task, cSRT課題)」を紹介し、そこでラットが示した行動を解析した結果を報告している。このcSRT課題では、順次点灯する3ヶ所の穴(ホール)に次々と鼻先を入れる反応(ノーズポーク)をすることが必要であり、ラットが正しいホールへの反応を3回連続して行くと報酬の餌が与えられた。重要な工夫は、最初に点灯するホールの位置によって、その後固定した順序系列で2番目と3番目のホールが点灯する場合と、その後ランダムな順序系列でホールが点灯する場合の2条件を設けたことである。論者は、前者を予測可能系列、後者を予測不可能系列と呼んだ。そして、それら両方の系列を同じラットに学習させ、予測可能系列においては、反応時間が短縮するという予測的な行動が示され、予測不可能系列では、たとえ点灯するホールが予測可能系列と同じ位置であっても、反応時間は短縮せず予測的な行動が示されないことを明らかにした。すなわちcSRT課題を用いることで、物理的な位置に関わらず、順序を予測して行動する場合と予測せずに行動する場合を分離できることを示した。このような順序情報に基づく同ー行動の解析は世界で初めてなされたものであり、その成果は内外の研究者から高く評価され、すでに神経科学の国際誌に掲載されている。

第3章では、cSRT課題を行っているラットの海馬と前頭前野から電氣的活動を同時に記録し、両部位間の協調的活動について解析した結果を報告している。まず海馬と前頭前野の局所電場電位(Local Field Potential: LFP)が、シータ帯域と呼ばれる4~10Hzの周波数帯で位相を協調させることを示し、これをシータ位相協調と呼んだ。次に、このシータ位相協調の強さとラットの反応時間の関係を調べたところ、予測可能系列の最初の反応中のシータ位相協調が、その後の2番目と3番目の反応時間と負の

相関を示すこと、またそのような相関が予測不可能系列では見られないことがわかった。さらに予測可能系列においてのみ、海馬の神経細胞（ニューロン）の発火が前頭前野のLFPの位相と相関していることもわかった。これらの結果から、順序の想起に基づき行動を制御する際、海馬と前頭前野の協調的活動が重要であることが示唆された。このような行動測定と電気生理学的記録を組み合わせた多様な解析と、そこから得られた成果はきわめて独自性の高いものである。この実験の成果も、すでに神経科学の国際誌に掲載され、高く評価されている。

第4章では、予測可能系列と予測不可能系列において反応するホールが同じ場合に注目し、海馬と前頭前野のニューロンの発火率を解析している。そして、2番目のホールの位置が2つの系列間で同じであっても、海馬と前頭前野のニューロンの発火率は異なっていることがわかった。この結果から論者は、予測可能系列と予測不可能系列の違いが、海馬と前頭前野のニューロンの発火率によって弁別されている可能性を示唆している。そして第3章の結果と合わせて考えると、最初の反応中では、海馬と前頭前野間のLFPのシータ位相協調が2番目と3番目の行動制御に重要な役割を果たしており、2番目の反応中では、海馬と前頭前野それぞれのニューロンの活動が3番目の行動制御に重要であると結論づけている。順序情報に基づく行動中の海馬と前頭前野の協調、ならびにそれら各部位のニューロン活動の役割を体系的に比較し解析した成果は見事であり、国内外の学会で発表した際にも大いに注目を集めた。

第5章では、海馬と前頭前野からなる神経回路を中心に置き、順序情報処理の神経基盤をさらに解明するための研究方略について展望している。そして、順序情報処理を担う神経回路の全体像を、より広範囲な脳部位を含む機能的な神経回路として明らかにしていく方法について考察し、特定の神経回路の活動を光刺激により操作する光遺伝学（オプトジェネティクス）など、神経科学における新しい実験手法を導入した有望な研究方略を提案している。

このような一連の実験研究と考察からなる本論文が、順序情報処理を実現する脳内メカニズムの理解を大きく前進させたことは疑いない。一方、運動出力の順序に関わるとされる補足運動野や大脳基底核については直接調べられていない。また、本研究で調べた3段階よりも長い順序系列の処理には、より高次の記憶や予測が関わるであろうが、その脳内メカニズムは不明のまま残されている。しかし論者がそれらの問題についても今後精力的に研究を進め解明していくであろうことは、十分期待できる。

以上、審査したところにより、本論文は博士（文学）の学位論文として価値あるものと認められる。2017年2月14日、調査委員4名が論文内容とそれに関連した事柄について口頭試問を行った結果、合格と認めた。なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当分の間、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。